

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dora Primorac

Važnost vitamina D za zdravlje

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Duške Tješić-Drinković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

D ₂	ergokalciferol
D ₃	kolekalciferol
25(OH)D ₃	25-hidroksikolekalciferol
1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-dihidroksikolekalciferol
UVB	ultravioletne B sunčeve zrake – zrake valne duljine 290-315 nm
DBP	engl. <i>vitamin D binding protein</i> , protein koji veže D vitamin
PTH	paratiroidni hormon
VDR	engl. <i>vitamin D receptor</i> , receptor za D vitamin
IOM	engl. <i>Institute of Medicine</i> , Medicinski institut
NOF	engl. <i>National Osteoporosis Foundation</i> , Nacionalna udruga za osteoporozu
IOF	engl. <i>International Osteoporosis Foundation</i> , Internacionalna udruga za osteoporozu
AGS	engl. <i>American Geriatrics Society</i> , Američko gerijatrijsko društvo
ESPGHAN	engl. <i>European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i> , Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu
IU	engl. <i>international units</i> , internacionalne jedinice
MS	multipla skleroza
RA	reumatoidni artritis
KBC	klinički bolnički centar

SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Summary	
3. O D vitaminu.....	1
4. Nedostatak D vitamina.....	4
5. Uloga D vitamina u pojedinim stanjima.....	8
5.1.Lokomotorni sustav.....	8
5.2.Imunosno-posredovane bolesti.....	11
5.3.Zloćudne bolesti.....	13
5.4.Kardiovaskularne bolesti.....	14
5.5.Infekcije.....	14
5.6.Neurofiziološki poremećaji.....	15
5.7.Reproduktivno zdravlje.....	16
6. Optimalne razine i nadomjestak D vitamina.....	17
7. Trovanje D vitaminom.....	20
8. Zaključci.....	22
9. Zahvale	
10. Literatura	
11. Životopis	

1. Sažetak

Važnost vitamina D za zdravlje

Dora Primorac

D vitamin je vitamin topljiv u mastima koji se tradicionalno povezuje sa zdravljem kostiju. Međutim, novija istraživanja su pokazala da sudjeluje u brojnim reakcijama u ljudskom tijelu, kao i u regulaciji oko 3% ljudskog genoma. Istodobno postoji sve više studija o raširenoj pojavi nedostatka D vitamina diljem svijeta. Ona zabrinjava u svjetlu novih spoznaja o važnoj ulozi D vitamina u bolestima kostiju i drugih sustava, kao što su prevencija rahitisa, poremećaji funkcije kostiju i mišića, prevencija autoimunih bolesti, zloćudnih bolesti, kardiovaskularnih bolesti, infekcija, neurofizioloških i reproduktivnih poremećaja.

Cilj ovog rada je objediniti najnovije podatke o dobrobiti unosa D vitamina i posljedicama njegovog nedostatka. Nadalje, iznesene su dvojbe oko optimalnih razina D vitamina u krvi i navedene aktualne smjernice za suplementaciju tog vitamina. Uzevši u obzir visoku prevalenciju nedostatka D vitamina diljem svijeta, te malu opasnost od trovanja njime, čini se da je danas puno realnija šteta od manjka nego od viška D vitamina.

KLJUČNE RIJEČI: D vitamin, koštani učinci, izvankoštani učinci, nedostatak, suplementacija

2. Summary

Importance of vitamin D for health

Dora Primorac

Vitamin D is a fat soluble vitamin involved in numerous reactions in human body. Traditionally, it has been linked to bone health, but we are nowadays aware of its numerous extraskeletal effects and the fact that it regulates about 3% of human genome. Recent reports suggest not only a higher recognition of vitamin D deficiency worldwide, but also various health benefits from vitamin D supplementation. Vitamin D plays an important role in skeletal and extra-skeletal disease areas, such as bone and muscular dysfunction, well-known prevention of rickets, prevention of autoimmune diseases, malignancy, cardiovascular diseases, infections, neurophysiological disorders and reproductive disorders.

The aim of this paper is to summarize the latest data on benefits of vitamin D intake and consequences of its deficiency. In addition, doubts on optimal vitamin D blood level and recent guidelines for its supplementation are pointed out. Having in mind high prevalency of vitamin D deficiency and its insignificant intoxication risk, nowadays the damage from vitamin D deficit seems to be more realistic than the damage from its excess.

KEY WORDS: vitamin D, skeletal effects, extraskeletal effects, deficiency, supplementation

3. O D vitaminu

Vitamini se definiraju kao organski spojevi koji su nužni u malim količinama za odvijanje normalnog tjelesnog metabolizma, a ne mogu se stvoriti u tjelesnim stanicama (Guyton i Hall, 2012). Za D vitamin je to samo djelomično točno jer se on i sintetizira u koži, pa ljudski organizam ne ovisi potpuno o njegovom unosu hranom.

D vitamin je vitamin topljiv u mastima. Nekoliko sterolnih spojeva pripada obitelji D vitamina. Dva glavna oblika D vitamina su ergokalciferol (D_2) i kolekalciferol (D_3). Izvor ergokalciferola su biljke, a kolekalciferol prirodno nalazimo u malim količinama u masnoj ribi (losos, sardine, inćuni, tuna, itd.), žumanjku jajeta te nekim vrstama gljiva (Braegger i sur. 2013; Pazirandeh i Burns 2016; Romero i Manson 2015). D vitamin se apsorbira u jejunumu, a apsorpcija je ovisna o prisutstvu masti iz prehrane (Longmore i sur. 2010). Međutim, većinu D vitamina, oko 90% kolekalciferola, čovjek dobiva sintezom u koži iz 7-dehidrokolesterola pod utjecajem UVB (ultravioletne B sunčeve zrake – zrake valne duljine 290-315 nm) zraka (Misra 2016; Laktašić-Žerjavić i sur. 2011).

Ovi oblici D vitamina su inaktivni te podliježu pretvorbi do svoje konačne, aktivne forme. U prvom koraku se D_3 vitamin dalje prenosi zajedno s bjelančevinom koja veže D vitamin (DBP, od engl. vitamin D binding protein) te se na taj način doprema u jetru. DBP nije ograničavajući čimbenik u metabolizmu D vitamina jer je prosječno zauzeto samo 3-5% njegovih veznih mjesta za D vitamin (Pazirandeh i Burns 2016). U jetri se kolekalciferol pretvara u 25-hidroksikolekalciferol ($25(OH)D_3$), prvi aktivni oblik D vitamina. Taj oblik negativnom povratnom spregom inhibira reakciju pretvorbe, a višak kolekalciferola se pohranjuje u jetri.

Zatim se $25(OH)D_3$ ponovno veže za DBP i prenosi do bubrega, gdje se u proksimalnim tubulima pretvara u 1,25-dihidroksikolekalciferol ($1,25(OH)_2D_3$). Za taj je korak potreban paratiroidni hormon (PTH, od engl. parathyroide hormone). Razina PTH ovisi o kalcemiji: ako je ona niska, potiče se lučenje PTH i time pokreću mehanizmi za podizanje koncentracije kalcija u krvi. Jedan od njih je sinteza aktivnog oblika D vitamina koji je neophodan za apsorpciju kalcija u crijevu. Tim putem ovaj vitamin ostvaruje svoju najdulje poznatu ulogu u čovjeka (Guyton i Hall, 2012).

Biološka aktivnost $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ je 500 do 1000 puta veća od aktivnosti $25(\text{OH})\text{D}_3$, te je stoga on glavni aktivni oblik D vitamina. No, status D vitamina u organizmu procjenjujemo prema koncentraciji $25(\text{OH})\text{D}_3$. On je pogodniji laboratorijski pokazatelj zbog svog relativno dugog poluživota u plazmi (oko 2 tjedna). S druge strane, poluvijek života $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ iznosi samo oko 4 sata.

Osim ovog odavno poznatog načina stvaranja aktivnog oblika D vitamina koji ovisi o kalcemiji i razini PTH, danas znamo da postoji i autonomna, ekstrarenalna produkcija aktivnog oblika D vitamina. Ona se odvija u brojnim tkivima i stanicama kao što su limfni čvorovi, posteljica, mozak, glatke mišićne stanice krvnih žila, srce, prostata, β -stanice gušterače, kolon, dojka, osteoblasti, alveolarni makrofazi, aktivirani makrofazi, keratinociti, itd. Te stanice posjeduju enzim 1α -hidroksilazu pomoću kojeg mogu stvarati aktivni oblik D vitamina. Potonje nam govori o autokrino-parakrinoj ulozi D vitamina koja je neovisna o PTH i ovisi jedino o statusu D vitamina u organizmu (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011; Misra 2016; Kulie i sur. 2009). Iz navedenog se može posredno zaključiti o mnogo široj ulozi D vitamina u ljudskom organizmu nego što je homeostaza kalcija i utjecaj na pregradnju kosti.

Gotovo sva tkiva posjeduju receptor za D vitamin (VDR, od engl. vitamin D receptor) i to i na površini stanice, na membrani, i u jezgri (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011; Pazirandeh i Burns 2016). Kada se veže za membranski VDR, D vitamin pokreće kaskadu koja rezultira stvaranjem intracelularnog drugog glasnika ili aktivacijom intracelularnih enzima ili ionskih kanala. Taj učinak nastupa vrlo brzo nakon vezanja $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ za VDR i vidljiv je, primjerice, pri kontrakciji muskulature gdje D vitamin pospješuje dostupnost kalcija nužnog za kontrakciju. To je primjer kako D vitamin ostvaruje svoje negenomske učinke.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ djeluje kao steroidni hormon te utječe na modulaciju brojnih gena (prema novijim istraživanjima modulira čak oko 3% humanog genoma). Svoje genomske učinke ostvaruje vezanjem na VDR u jezgri. To je visokospecifičan receptor, nuklearni transkripcijski faktor koji pokazuje značajan polimorfizam, a iz toga proizlaze i njegove mnogobrojne funkcije. Kompleks D vitamina i intracelularnog VDR-a potiče heterodimerizaciju s retinoidnim X-receptorom te se taj heterodimer zatim veže za gen osjetljiv na D vitamin (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011).

Ekskrecija D vitamina se odvija putem žuči, a tek manjim dijelom putem urina (Braegger i sur. 2013).

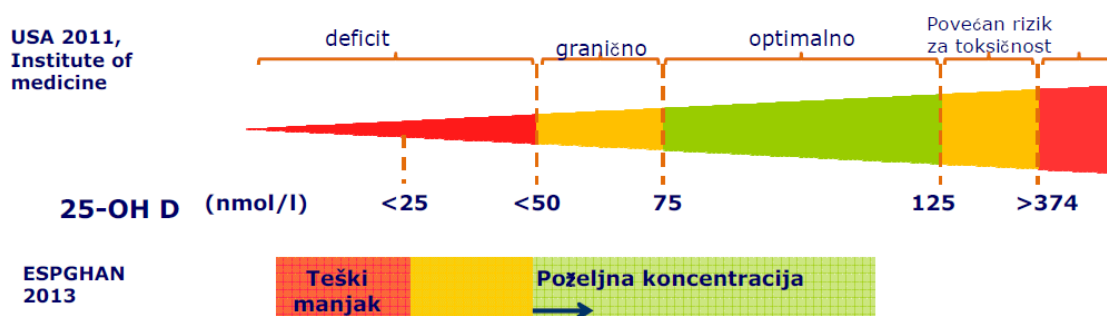
4. Nedostatak D vitamina

Mnoge studije ukazuju na visoku prevalenciju nedostatka D vitamina diljem svijeta te zato on predstavlja velik javnozdravstveni problem.

Kako je već spomenuto, najbolji pokazatelj statusa D vitamina u organizmu je koncentracija 25(OH)D₃ u krvi. Još uvijek ne postoje usuglašeni stavovi o tome kolika koncentracija 25(OH)D₃ odražava adekvatan status D vitamina, ni koja je koncentracija optimalna.

Na globalnoj razini postoji nekoliko različitih preporuka od meritornih organizacija kao što su Medicinski institut (IOM, od engl. Institute of Medicine) iz Amerike i Europsko društvo za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (ESPGHAN, od engl. European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition). Prema preporukama IOM, dostatnima se smatraju koncentracije D vitamina veće od 50 nmol/L (Pazirandeh i Burns 2016). Slično tome, ESPGHAN preporuča definiranje suficijencije D vitamina pri koncentracijama 25(OH)D₃ >50 nmol/L, te teškog nedostatka pri koncentracijama <25 nmol/L (Braegger i sur. 2013). Navedeni kriteriji se odnose na zdravu populaciju.

Sumarno su granične vrijednosti vidljive na Slici 1.



Slika 1. Granične vrijednosti koncentracije D vitamina definirane od IOM i ESPGHAN (prema Tješić-Drinković 2015, uz dozvolu autora).

Osim ovih, postoje i druge preporuke pojedinih struka i organizacija vezano za specifične grupe ljudi ili bolesnika. Tako Endokrinološko društvo (Endocrine Society), Nacionalna udruga za osteoporozu (NOF, od engl. National Osteoporosis Foundation), Internacionalna udruga za osteoporozu (IOF, od engl. International Osteoporosis Foundation) te Američko gerijatrijsko društvo (AGS, od engl. American Geriatrics Society) vrijednost koja se smatra dostatnom pomiču na 75 nmol/L (Pazirandeh i Burns 2016).

Također, u objavljenim radovima mogu se naći ponešto različite granične vrijednosti. U jednom radu koncentracije ispod 75 nmol/L, a iznad 50 nmol/L karakteriziraju se kao nedostatak (insuficijencija) D vitamina. Već pri tim koncentracijama, vidljiv je negativan učinak na mineralnu gustoću kostiju, a moguć je i negativan učinak na mišić, odnosno tjelesnu sposobnost. Koncentracija 25(OH)D₃ ispod 50 nmol/L označava se kao deficit D vitamina, a koncentracija niža od 30 nmol/L kao teški deficit (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011).

Prema Braegger i sur. 2013, koncentracije između 25 i 50 nmol/L smatraju se nedostatkom D vitamina, a vrijednosti ispod 25 nmol/L teškim nedostatkom (Braegger i sur. 2013).

Misra u svom radu također navodi granicu normale od 50 nmol/L, dok raspon od 37,5 do 50 nmol/L karakterizira kao insuficijenciju, a vrijednosti ispod 37,5 nmol/L kao deficijenciju D vitamina (Misra 2016).

Najčešći uzrok nedostatka D vitamina je nedovoljno stvaranje u koži pod utjecajem UVB zraka te nedostatan unos hranom. Rizični čimbenici za nastanak nedostatka D vitamina navedeni su u Tablici 1 (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011; Braegger i sur. 2013; Misra 2016).

Tablica 1. Rizični čimbenici za nastanak nedostatka D vitamina

Nedovoljno stvaranje u koži:	tamnija koža
	nedovoljno izlaganje sunčevim zrakama
	pretjerana upotreba zaštitnih faktora protiv sunčevih zraka
Antropološka obilježja:	starija životna dob
	ženski spol
Nedostatan unos hranom:	loše ili neuobičajene prehrambene navike
	isključivo dojenje dojenčadi
	nedostatak obogaćivanja hrane D vitaminom
Bolesti i poremećaji:	Pretilost
	kronične bolesti jetre
	kronične bolesti bubrega
	kronične bolesti crijeva
	malapsorpcijski sindromi
Lijekovi:	Antiepileptici
	sistemske glukokortikoidi
	neki antifungici
	antiretroviralni lijekovi

U nekim zemljama (SAD, skandinavske zemlje) hrana se iz ovih razloga obogaćuje D vitaminom. Upravo to je razlog na prvi pogled paradoksalnoj činjenici da je na ovim područjima najmanja prevalencija nedostatka D vitamina (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011).

Kod većine ljudi svijetle puti, da bi se osigurale suficijentne koncentracije D vitamina, dovoljno je 10-15 minuta izlaganja sunčevim zrakama dnevno (tijekom proljeća, ljeta i jeseni), i to u razdoblju između 10:00 i 15:00 sati. Za usporedbu, kod Indijaca bi vrijeme izlaganja suncu za isti učinak trebalo biti 3 puta duže, a kod

Afrikanaca 6-10 puta duže (Misra 2016). Stoga je razumljivo da postoje sezonske varijacije u koncentraciji 25(OH)D₃ u krvi, a ona ovisi i o zemljopisnoj širini (odnosno kutu upada sunčevih zraka). Kod ljudi koji žive u Hrvatskoj, zbog njenog zemljopisnog smještaja, ne može se očekivati da će sama insolacija biti dovoljna za održavanje dostatnih koncentracija D vitamina tijekom cijele godine (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011).

Najveću prevalenciju teškog nedostatka D vitamina (koncentracija 25(OH)D₃ < 25 nmol/L) imaju područja Južne Azije i Srednjeg istoka. Što se tiče Europe, paradoksalno, najmanju prevalenciju nedostatka D vitamina imaju skandinavske zemlje, a najveću zemlje juga Europe. To se može objasniti različitim navikama izlaganja suncu, već spomenutom praksom obogaćivanja hrane D vitaminom i drukčijim prehrambenim navikama (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011).

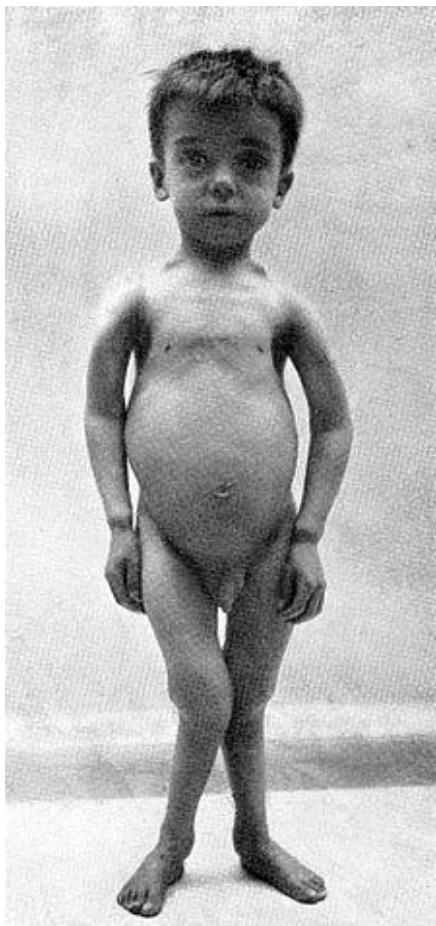
5. Uloga D vitamina u pojedinim stanjima

5.1. Lokomotorni sustav

Najdulje je poznata i široko prihvaćena spoznaja o važnosti D vitamina za zdravlje skeletnog sustava.

D vitamin, uz nužan dovoljan unos kalcija (čiju apsorpciju pospješuje), omogućuje normalnu mineralizaciju kosti. U nedostatku D vitamina dolazi do hipokalcijemije koja uzrokuje pojačano lučenje PTH. On aktivira osteoklaste te na taj način dovodi do ubrzane resorpcije i pregradnje kosti. Ova kaskada događaja uzrok je poznatih, povijesno vrlo čestih kliničkih stanja: rahitisa kod djece i osteomalacije kod adolescenata i odraslih (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011).

Rahitis se javlja u dječjoj dobi jer je posljedica poremećaja mineralizacije kostiju koje još uvijek rastu. Razlikujemo skeletne i izvanskeletne manifestacije. Od simptoma vezanih za skelet, mogu se javiti motoričko zaostajanje djeteta, zaostajanje u rastu, u mlađe djece odgođeno zatvaranje fontanela, kraniotabes, prominentne frontalne kosti koje daju četvrtast oblik čela i glave, prominentni kostohondralni spojevi poznatiji kao "rahitična krunica", proširenje zapešća i gležnjeva, te iskrivljenje nogu po tipu genua varum ili valgum. Neke od izvanskeletnih manifestacija rahitisa su povećana sklonost djeteta infekcijama, obilno znojenje i različiti stupnjevi boli i iritabilnosti (Misra 2016). Važno je naglasiti da izraženost pojedinih koštanih znakova rahitisa ovisi o mehaničkom opterećenju skeleta. Primjerice, da bi postojala kifoza, dijete mora sjediti, a da bi se razvila genua varum ili valgum dijete mora stajati ili hodati (stoga taj znak ne treba tražiti u dojenčeta). Rahitičan izgled djeteta koje stoji vidljiv je na Slici 2.



Slika 2. Rahitičan izgled djeteta (Mellanby 1921, preuzeto sa [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:E. Mellanby, Experimental rickets. Wellcome L0000954.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:E._Mellanby,_Experimental_rickets._Wellcome_L0000954.jpg), dozvoljeno za ponovnu upotrebu).

Iako se smatra da znatan broj djece i adolescenata u Europi nema dostatne koncentracije D vitamina, prevalencija samog rahitisa je vrlo niska. Ipak, točni podaci iz mnogih zemalja nisu dostupni (Braegger i sur. 2013).

Brojna istraživanja dokazala su da redoviti nadomjestak D vitamina tijekom dojenačkog razdoblja povećava mineralnu gustoću kostiju i učinkovito prevenira rahitis te se stoga preporuča svoj dojenčadi, a isto je dokazano i za djecu kod koje postoji nedostatak D vitamina. No, kod zdrave, starije djece povoljan učinak suplementacije D vitaminom na mineralnu gustoću kostiju nije dokazan randomiziranim kliničkim pokusima te se ne preporuča (Braegger i sur. 2013).

U odraslih i adolescenata kod kojih je rast kostiju završen, manjak D vitamina dovodi do osteomalacije. Ona može biti klinički asimptomatska, ali i manifestirati se

različitom intenzitetom boli u mišićima i kostima, bilo ograničeno na nekom dijelu tijela, bilo generalizirano (Misra 2016).

Nedovoljne koncentracije D vitamina su dokazan rizični čimbenik za razvoj osteoporoze (Kulie i sur. 2009). Naime, pri nedostatnoj koncentraciji D vitamina, povećava se lučenje PTH koji uzrokuje aktivaciju osteoklasta i posljedično ubrzanu resorpciju i pregradnju kosti. Učinak se najprije vidi na kortikalnoj kosti, a to pridonosi patogenezi osteoporoze. Valja napomenuti, da je status D vitamina u postmenopauzalnih žena u Hrvatskoj lošiji pri usporedbi sa većinom zemalja Europe (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011).

No, povoljan učinak na povećanje mineralne gustoće kostiju i redukciju broja padova i fraktura (ponajprije kuka) vidljiv je jedino u bolesnika kod kojih postoji manjak D vitamina, i to tek pri suplementaciji dozama D vitamina od 800 IU i višim (Kulie i sur. 2009). Nadomjestak D vitamina neće povećati mineralnu gustoću kostiju u bolesnika čija je koncentracija D vitamina u normalnom rasponu.

Nedostatak D vitamina također negativno utječe na mišićnu snagu. Učinak pri blažim deficitima klinički nije manifestan, iako se može zamijetiti negativan učinak na tjelesnu sposobnost. Teži deficit D vitamina uzrokuje miopatiju koja se očituje mišićnom slabošću, hipotonijom, a u djece i motoričkim zaostajanjem. Ovaj učinak najprije je vidljiv na proksimalnim mišićnim skupinama (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011; Braegger i sur. 2013; Bouillon 2016).

Učinci D vitamina na mišićnu snagu pobudili su zanimanje ljudi koji se bave sportom te se postavilo pitanje može li suplementacija D vitaminom poboljšati fizičke mogućnosti sportaša. Istraživanja su pokazala da razine D vitamina između 75 i 125 nmol/L povoljno utječu na povećanje mišićne mase i snage, aerobnog kapaciteta, te skraćuju vrijeme potrebno za oporavak mišića. Stoga se sportašima preporuča mjerenje razine 25(OH)D₃ te suplementacija ukoliko je njegova razina ispod optimalne (Dahlquist i sur. 2015).

Također, nedostatak D vitamina se spominje kao jedan od mogućih uzroka kronične boli. U jednom istraživanju provedenom u djece s muskuloskeletnim / ortopedskim bolestima koji su imali manjak D vitamina, utvrđeno je značajno smanjenje boli i povećanje funkcionalne sposobnosti nakon primjene suplementa D vitamina (Blagojević i sur. 2016). No, drugi randomizirani klinički pokusi u kojima su

se pacijentima koji pate od kronične boli davali pripravci D vitamina nisu pokazali značajno poboljšanje njihovih simptoma nakon suplementacije D vitaminom (Straube i sur. 2015).

5.2. Imunosno-posredovane bolesti

Kao što je već spomenuto, VDR se nalazi u gotovo svim stanicama ljudskog organizma. U posljednje vrijeme sve se više naglašava i istražuje uloga D vitamina kao imunomodulatora. Gotovo sve stanice imunosnog sustava imaju VDR i reagiraju na D vitamin. To se odnosi i na prirođenu i na stečenu imunost. Aktivirani makrofazi, k tome, imaju sposobnost ekstrarenalne i neovisne produkcije $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Tako stvoreni aktivni oblik D vitamina djeluje autokrino sintetizirajući katehelicidin koji ima baktericidna svojstva, ali i parakrino na T i B-limfocite modulirajući njihovu aktivnost. D vitamin modulira sintezu citokina i produkciju protutijela od strane B-limfocita (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011).

Jedna od gorućih tema je uloga i mogućnosti D vitamina u liječenju multiple skleroze (MS). U više istraživanja dokazana je uzročna povezanost manjka D vitamina i multiple skleroze. D vitamin je rizični faktor za razvoj multiple skleroze. To potvrđuju i epidemiološka istraživanja koja su pokazala da su područja s najvećom incidencijom MS upravo područja svijeta u kojima je najveći manjak D vitamina. Ljudi koji su u djetinjstvu i adolescenciji bili više izloženi sunčevim zrakama, kao i oni rođeni u jesen (čije su majke za vrijeme trudnoće imale najviše koncentracije D vitamina) imaju manji rizik za obolijevanje od MS.

Istraživanja na životinjama pokazala su povoljan utjecaj D vitamina na liječenje eksperimentalnog modela MS. Dosadašnji pokusi nisu još uvijek potvrdili povoljan utjecaj D vitamina na ishod liječenja u ljudi. U tijeku su studije čiji su rezultati obećavajući (Alharbi 2015; Niino i Miyazaki 2015).

Nedostatak D vitamina također se dovodi u vezu s pojavom i težinom atopijskog dermatitisa, astme i alergija na hranu. Dosadašnji su podatci kontroverzni. Iako većina istraživanja upućuje na povezanost niskih razina D vitamina u ranom djetinjstvu s većom učestalošću ovih bolesti i težom kliničkom slikom, postoje i

istraživanja koja dovode u vezu (prekomjernu) supstituciju D vitaminom s pojavom ovih bolesti.

Potrebna su daljnja istraživanja, a posebice randomizirani klinički pokusi, kako bi se razjasnile ove nedoumice (Mirzakhani i sur. 2015; Douros i sur. 2015; Sperl i Klimek 2015; Vestita i sur. 2015; Debińska i sur. 2015).

Autoimunosne bolesti štitnjače, Gravesova bolest i Hashimotov tireoiditis, također su povezane s nižim koncentracijama 25(OH)D₃, ali je dvojbeno može li se govoriti o uzročno-posljedičnoj povezanosti, te su potrebni dodatni klinički pokusi (Wang i sur. 2015; Kmieć i Sworczak 2015).

Još jedna skupina bolesti koja se dovodi u vezu s nedostatkom D vitamina su upalne bolesti crijeva. Dokazano je da bolesnici oboljeli od upalnih bolesti crijeva imaju niže koncentracije D vitamina, a povezanost potvrđuje i činjenica da je incidencija bolesti viša u zemljama sjevernijih geografskih širina.

Kako su klinička istraživanja pokušaja liječenja tih bolesti D vitaminom još uvijek u tijeku, ostaje otvoreno pitanje može li D vitamin poboljšati ishod liječenja ovih pacijenata. Preliminarni podatci daju nagovijestiti da suplementacija D vitamina može produljiti remisiju pacijenata, i to u dozama od oko 1800-10000 IU (O'Sullivan 2015; Hlavaty i sur. 2015).

Prema većini istraživanja, manjak D vitamina dokazan je i u pacijenata koji boluju od reumatoidnog artritisa (RA), a suplementacija istim smanjuje rizik od pojave RA te ublažava težinu kliničke slike kod već postojeće bolesti (Song i sur. 2012).

Ulogu D vitamina kao potentnog imunomodulatora i protektivnog faktora u razvoju autoimunih bolesti potvrđuje i činjenica da djeca sa dostatnim koncentracijama 25(OH)D₃ imaju značajno manji rizik za razvoj dijabetesa tip I (Braegger i sur. 2013).

Također, topički analozi D vitamina su se pokazali uspješni u liječenju psorijaze i u tu svrhu se koriste, najčešće u kombinaciji sa topičkim kortikosteroidima (Feldman 2016).

Iz postojećih istraživanja vidljiva je i nedvojbeno povezanost D vitamina s imunosno-posredovanih bolestima. Ipak, potrebni su još brojni klinički pokusi kako bi se utvrdila njegova uloga u sprječavanju istih.

Važno je, međutim, naglasiti da se, kod razmatranja povezanosti statusa D vitamina i kroničnih bolesti iz ove skupine (ali i drugih kroničnih bolesti), treba zapitati koliki je utjecaj same bolesti na status D vitamina. U kroničnoj upalnoj bolesti crijeva, primjerice, jasno je da bolest sama po sebi može mijenjati apsorpciju i tako utjecati na status D vitamina. No, logično je pretpostaviti da se D vitamin i pojačano troši u nekim kroničnim stanjima ako se uzmu u obzir sva potencijalna djelovanja i uloge D vitamina (na kontrolu upale).

5.3.Zloćudne bolesti

Pozitivan učinak D vitamina na diferencijaciju i inhibiciju proliferacije stanica (kako malignih, tako i normalnih) uzrok je njegovog zaštitnog djelovanja naspram malignih tumora.

Većina studija potvrdila je povezanost nižih koncentracija $25(\text{OH})\text{D}_3$ i veće incidencije karcinoma kolona, a taj je učinak ovisan o dozi, odnosno koncentraciji D vitamina. Naznačena je optimalna koncentracija D vitamina za prevenciju karcinoma kolona od oko 100 nmol/L. Osim toga, D vitamin pozitivno utječe i na tijek same bolesti (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011).

U svome radu Tagliabue i sur. istaknuli su da je uloga D vitamina u modulaciji tijeka malignih bolesti i smanjenju mortaliteta od istih vjerojatno značajnija od njegove uloge u smanjenju same incidencije tih bolesti (Tagliabue i sur. 2015).

Nekoliko studija je objavljeno o povezanosti karcinoma pluća s nižim koncentracijama D vitamina, no potrebno je još istraživanja kako bi se utvrdila uzročno-posljedična veza, kao i mogući utjecaj suplementacije D vitaminom na prevenciju raka pluća (Zhang i sur. 2015).

Sve u svemu, dokazi da D vitamin utječe na pojavnost malignih bolesti (bilo pozitivno, bilo negativno) nisu čvrsti. Potrebno je provesti još kvalitetnih istraživanja o ulozi i mogućoj koristi i nuspojavama suplementacije D vitaminom na tijek i pojavnost malignih bolesti (Bjelaković i sur. 2014; Bouillon 2016).

5.4. Kardiovaskularne bolesti

O ulozi D vitamina u razvoju kardiovaskularnih bolesti u literaturi se mogu pronaći dvije potpuno oprečne teze. Dok dio istraživanja ističe njegovu moguću pozitivnu ulogu u liječenju i sprječavanju takvih bolesti, s druge se strane nalaze istraživanja koja dovode u vezu više koncentracije D vitamina s povećanom kalcifikacijom krvnih žila, a time i većim kardiovaskularnim rizikom.

Čini se da D vitamin, svojim već spomenutim antiproliferativnim učincima, sprječava fibrozu i hipertrofiju miokarda te djeluje antiaterosklerotski. Prema nekim autorima, njegov antihipertenzivni učinak je nedvojbjen, a smanjenjem incidencije dijabetesa i indirektno djeluje protektivno na kardiovaskularni sustav (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011). S druge strane, najnovije je istraživanje dokazalo da, iako dijabetičari imaju niže koncentracije D vitamina, dijabetes nije neovisan prediktor D hipovitaminoze (Nardin i sur. 2016).

Povezanost nižih koncentracija $25(\text{OH})\text{D}_3$ i kardiovaskularnih bolesti dokazana je u brojnim istraživanjima. Ipak, rezultati nisu sasvim jednoznačni, a kao dodatan problem stoji još otprije poznata, spomenuta povezanost koncentracija D vitamina viših od 100-150 nmol/L i povećanog kardiovaskularnog rizika (veće koncentracije pospješuju kalcifikaciju krvnih žila) (Zittermann 2014; Carvalho i Sposito 2015; Romero i Manson 2015).

Nažalost, novije metaanalize nisu dokazale korist od suplementacije D vitaminom u liječenju hipertenzije niti sprječavanju kardiovaskularnih incidenata (Bouillon 2016). I na ovom su polju djelovanja D vitamina potrebna dodatna istraživanja.

5.5. Infekcije

Imunomodulacijski učinci D vitamina očituju se i u povezanosti s infekcijama. U osoba s manjkom D vitamina veća je učestalost bakterijskih i virusnih infekcija (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011).

U nekoliko je istraživanja u dojenčadi i djece potvrđena ta povezanost, posebice s infekcijama donjeg dišnog sustava. Postoje čak i dokazi o koristi suplementacije D vitaminom u prevenciji infekcija. Međutim, druga istraživanja nisu našla statistički

značajnu povezanost koja bi to potvrdila, osim u djece koja boluju od astme. Stoga su potrebna dodatna istraživanja prije donošenja službenih preporuka (Braegger i sur. 2013; Xiao i sur. 2015).

Čini se da osobama s normalnim ili subnormalnim koncentracijama 25(OH)D₃ ne koristi suplementacija D vitaminom u svrhu sprječavanja infekcija gornjeg dišnog trakta. Bolesnicima oboljelima od kronične opstruktivne plućne bolesti suplementacija D vitaminom nije smanjila broj ni težinu egzacerbacija, osim u pojedina s izrazito niskom početnom razinom D vitamina u krvi (Bouillon 2016).

Nedostatak D vitamina poznati je rizični faktor i za infekciju uzrokovanu M. Tuberculosis i aktivaciju bolesti uzrokovanu tim mikroorganizmom. Unatoč tome, i unatoč vrlo rijetkim nuspojavama kod nadomjesne terapije D vitaminom, suplementacija za osobe s povećanim rizikom od tuberkuloze kao oblik profilakse ne spominje se u smjernicama (Turnbull i Drobniewski 2015).

Također, u više je istraživanja pronađena statistički značajna povezanost između nižih razina D vitamina i sklonosti razvoju sepse (Upala i sur. 2015).

5.6. Neurofiziološki poremećaji

U najnovije se vrijeme nedostatak D vitamina dovodi u vezu i s nekim neurokognitivnim poremećajima.

Moguće je da je D vitamin jedan od okolišnih čimbenika koji sudjeluju u etiologiji autizma. U literaturi se navodi prikaz slučaja dječaka koji boluje od autizma čiji su se simptomi značajno poboljšali nakon suplementacije D vitaminom. Ova teza nije za začuditi s obzirom da je poznata važnost D vitamina za razvoj mozga (Jia i sur. 2015).

Također, neki istraživači dovode u vezu deficit D vitamina s razvojem Alzheimerove bolesti. No, potrebna su dodatna istraživanja da bi se potvrdila ova povezanost (Wood i Gupta 2015).

S druge strane, više istraživanja dokazalo je povezanost nižih koncentracija D vitamina i povećanog rizika od obolijevanja od Parkinsonove bolesti. Dapače, ovaj rizik je to veći, što su koncentracije 25(OH)D₃ niže (Lv i sur. 2014).

Shizofrenija je još jedna bolest središnjeg živčanog sustava za koju je dokazana jaka povezanost s nedostatkom D vitamina u opservacijskim studijama. Ipak, potrebni su klinički pokusi koji bi potvrdili ovu vezu (Valipour i sur. 2014).

Također, u pacijenata oboljelih od depresije nađene su niže koncentracije 25(OH)D₃, no suplementacija D vitaminom nije dovela do poboljšanja simptoma (Bouillon 2016).

5.7.Reproduktivno zdravlje

Smatra se da velik broj žena tijekom trudnoće ima nedostatnu koncentraciju 25(OH)D₃. Ovo je doduše teško tvrditi, jer je teško odrediti "normalan" raspon koncentracija D vitamina s obzirom da se u trudnoći njegov metabolizam mijenja (White 2013).

Provedena su mnoga istraživanja o koristi suplementacije D vitamina žena za vrijeme trudnoće u svrhu sprječavanja određenih bolesti. Temeljem njih, danas znamo da postoji mogućnost da suplementacija D vitamina smanjuje rizik od preeklampsije, niske porođajne težine djeteta i preuranjenog poroda. No, jednako tako se utvrdilo temeljem provedenih studija da se rizik od preuranjenog poroda povećava ukoliko se uz nadomjestak D vitamina daje i kalcij. Kao i na drugim područjima istraživanja, nedostaje kvalitetnih kliničkih pokusa kako bi se potvrdile navedene teze (De-Regil i sur. 2016).

Istraživanja su potvrdila i povezanost sniženih koncentracija D vitamina i hormonskih i metaboličkih poremećaja u bolesnica koje boluju od sindroma policističnih jajnika (Brzozowska i Karowicz-Bilińska 2013; Nyagolova i sur. 2015; He i sur. 2015). No, najnovija istraživanja nisu dokazala korist od suplementacije D vitaminom u kontroli metaboličkih ili hormonskih poremećaja u sklopu tog sindroma (He i sur. 2015).

6. Optimalne razine i nadomjestak D vitamina

Unatoč novim istraživanjima iz kojih se vide dokazi o dobrobiti D vitamina u raznim koštanim i izvankeštanim bolestima i stanjima, optimalne koncentracije 25(OH)D₃ za zdrave osobe i oboljele od takvih stanja još uvijek nisu jasno definirane. Tek je za mali broj bolesti skeletnog sustava jasno definirana preporuka o potrebnoj suplementaciji i poželjnoj koncentraciji D vitamina.

Optimalne razine D vitamina, a time i doza koja se daje u obliku suplementa razlikuju se ovisno o tome kojoj od tri skupine pripada pacijent. Tako postoje smjernice za zdravu populaciju, smjernice za oboljele koji su zbog svoje bolesti ili stanja pod rizikom za nedostatak D vitamina te smjernice za liječenje dokazanog nedostatka D vitamina (Tješić-Drinković, 2015).

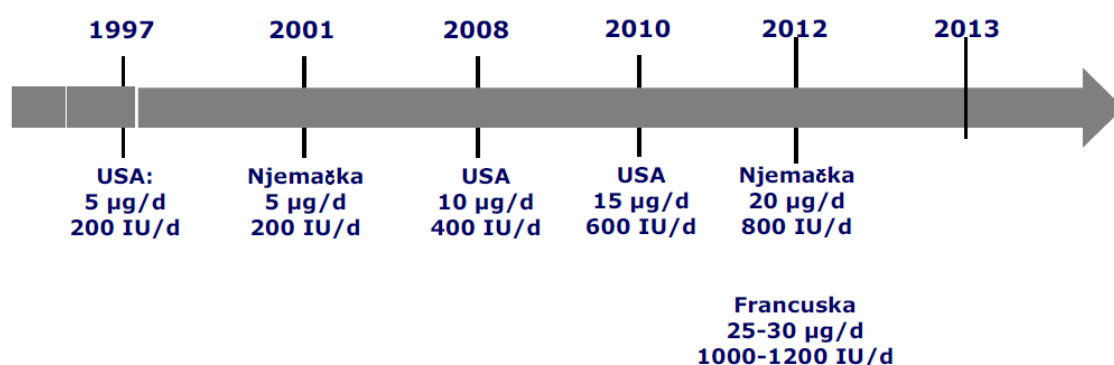
U zdravoj populaciji preporuke se razlikuju ovisno o dobi osobe. Tako prvu dobnu skupinu čine djeca do 4 godine starosti, drugu dobnu skupinu osobe od 5 do 64 godina, a trećoj dobnoj skupini pripadaju stariji od 65 godina.

Dokazano je da nadoknada D vitamina sprječava nastanak rahitisa u djece mlađe od 4 godine. U skladu s time, koncentracije D vitamina bi trebale biti iznad 30 nmol/L, što se postiže nadoknadom od 400 IU D vitamina dnevno. Na temelju novih istraživanja i spoznaja o ulozi D vitamina, za tu su dob predložene ciljne vrijednosti koncentracije 25(OH)D₃ između 50 i 75 nmol/L. Te se koncentracije postižu u velike većine djece ukoliko se dnevno unosi oko 800 IU D vitamina. No, službena preporuka ESPGHAN-a (koja učinkovito sprječava pojavu rahitisa u većine djece) i dalje je 400 IU D vitamina dnevno (Balvers i sur. 2015).

U Hrvatskoj se odavno provodi praksa davanja nadomjestka D vitamina tijekom cijele prve godine života, a tradicionalno i u zimskim mjesecima druge i treće godine života, što nije sukladno najnovijim europskim preporukama za zdravu djecu. U nas preporučene doze variraju između 600 i 1 000 IU D vitamina dnevno. Ta praksa, davanja nešto viših doza od službeno preporučenih, iskustveno se pokazala vrlo uspješnom, a toksični učinci nisu zabilježeni. Ne čudi kada se uzme u obzir činjenica da je širok raspon od minimalne potrebne doze da se postigne željeni učinak na zdravlje (primjerice spriječi pojava rahitisa) do doze koja je potencijalno opasna,

odnosno toksična. Valja istaknuti važnost optimalnog statusa D vitamina od najranijeg djetinjstva, kojim se na neki način osigurava “miraz” za zdravlje kostiju kasnije u životu (Tješić-Drinković 2015).

Slika 3 zorno prikazuje kako se, usklađujući stavove sa suvremenim spoznajama nekog vremena, mijenjaju i preporuke za unos D vitamina. Jasno je vidljivo da je dan danas različita preporuka na snazi u raznim zemljama Europe i Amerike.



Slika 3. Promjene preporuka o davanju profilaktičke doze D vitamina dojenčadi kroz vrijeme u različitim zemljama (prema Tješić-Drinković 2015, uz dozvolu autora).

Za dobnu skupinu od 5 - 64 godina, preporuke nisu toliko jasno definirane zbog nedostatka čvrstih dokaza, no pretpostavlja se da su optimalne koncentracije 25(OH)D₃ također 50-75 nmol/L te da je potreban dnevni unos od oko 800 IU D vitamina da bi se one osigurale (Balvers i sur. 2015). Prema drugim autorima, bit će dovoljan unos od 600 IU dnevno (Dawson-Hughes 2016).

Za osobe starije od 65 godina rezultati istraživanja nisu dovoljno jasni. No, kada se pokušaju isključiti čimbenici zabune, zaključak je da su u ovoj dobnoj skupini optimalne koncentracije 25(OH)D₃ nešto više: 75-100 nmol/L. Pri tim je koncentracijama smanjen rizik od fraktura. Ukoliko se uzme u obzir da se slučajevi deficijencije otkriju i da se ta deficijencija korigira, za održavanje optimalnih koncentracija trebao bi biti dovoljan unos od 800 IU D vitamina dnevno (Balvers i sur. 2015).

No, prema današnjim spoznajama, čini se da su za osiguranje neskeletnih učinaka D vitamina potrebne više koncentracije 25(OH)D₃, odnosno koncentracije od barem 75 nmol/L. Prema najnovijim preporukama, većina se autora slaže da bi to trebale biti ciljne koncentracije za sve dobne skupine (Dawson-Hughes 2016). U skladu s time, i preporučeni dnevni unos trebao bi biti barem 700 – 1 000 IU D vitamina dnevno (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011).

Što se tiče profilakse rizičnih skupina, treba istaknuti da je doziranje individualno, ovisno o naravi bolesti i prema njoj procijenjenim potrebama pojedinca. Obično su potrebne doze D vitamina barem dva do tri puta više nego one koje se daju kao profilaksa zdravoj populaciji (Mardešić i sur. 2013 ????)

Nema jasnih preporuka o optimalnom statusu D vitamina u trudnica i dojilja, no pretpostavlja se da bi koncentracije 25(OH)D₃ trebale biti više od 50 nmol/L, što će se većinom moći osigurati unosom od oko 600 IU D vitamina dnevno (Dawson-Hughes 2016).

Uzevši u obzir poluživot D vitamina, preporuča se dnevna ili tjedna primjena suplementa D vitamina, pri čemu nema dokaza da je ijedan od ova dva načina primjene učinkovitiji. Zbog praktičnosti, ipak je široko prihvaćena dnevna primjena.

Kada govorimo o liječenju nedostatka D vitamina, orijentacijski možemo reći da 100 IU D vitamina povećava koncentraciju 25(OH)D₃ za 2,5 nmol/L (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011).

Za liječenje nedostatka D vitamina preporučuje se protokol koji podrazumijeva primjenu visokih doza opterećenja suplementa do postizanja optimalnih koncentracija 25(OH)D₃ koje se onda održavaju prema prije navedenim preporukama. Za određivanje doze opterećenja najvažniji faktori su početna razina 25(OH)D₃ i tjelesna težina pacijenta, dok su dob, spol, indeks tjelesne mase, visina i godišnje doba manje važni. Kako bi se pratio napredak, preporučuje se mjerenje koncentracije 25(OH)D₃ 3 i 9 mjeseci od početka terapije (Balvers i sur. 2015).

Dakako, preporuka je (u bilo kojoj dobnoj skupini) da se pacijentima izmjere početne vrijednosti 25(OH)D₃ u serumu te se na taj način identificira i individualno korigira deficijencija D vitamina (Balvers i sur. 2015).

7. Trovanje D vitaminom

Višak D vitamina najprije se pohranjuje u jetri, a zatim u masnom tkivu. Kada koncentracije D vitamina premaše ovaj apsorpcijski kapacitet, dolazi do simptoma trovanja D vitaminom (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011).

Trovanje D vitaminom je izuzetno rijetka pojava i uglavnom se povezuje sa nepravilnim uzimanjem nadomjestka D vitamina kod pacijenata koji koriste vrlo visoke doze u sklopu terapije malapsorpcije, renalne osteodistrofije, osteoporoze ili psorijaze. To su pacijenti koji uzimaju više od 60 000 IU D vitamina dnevno kroz duže vrijeme (Pazirandeh i Burns 2016).

Točna granična koncentracija 25(OH)D₃ pri kojoj se javljaju simptomi intoksikacije D vitaminom nije utvrđena, no smatra se da se simptomi trovanja javljaju pri koncentraciji većoj od 375 nmol/L. Sigurno postoje individualne razlike koje određuju toksičnu koncentraciju za svakog pojedinca, no pretpostavlja se da uz koncentraciju od 375 nmol/L u većine osoba dolazi do akutne hiperkalcijemije i hiperfosfatemije (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011; Braegger i sur. 2013).

Upravo je hiperkalcijemija patofiziološki mehanizam zbog kojeg se javljaju simptomi trovanja D vitaminom: poliurija, polidipsija, anoreksija, povraćanje, konfuzija, mišićna slabost, vrućica, nefrokalcinoza, demineralizacija kostiju i bol (Pazirandeh i Burns 2016; Balvers i sur. 2015). Jedno istraživanje nagoviješta i povezanost koncentracija 25(OH)D₃ > 100 nmol/L sa povećanim rizikom od karcinoma gušterače (Stolzenberg-Solomon i sur. 2010).

Unatoč manjku preciznih podataka o gornjoj granici suplementa D vitamina koja se može uzimati, Europska agencija za sigurnost hrane (engl. European Food Safety Authority) i Medicinski institut (IOM) su odredili gornju granicu unosa koja se smatra sigurnom.

Europska agencija za sigurnost hrane za svu dojenčad određuje tu granicu na 1 000 IU dnevno, za djecu od 1 do 10 godina na 2 000 IU dnevno, a za djecu stariju od 11 godina i odrasle na 4 000 IU dnevno. Valja imati na umu da su to granice za zdravu djecu koja uzimaju preparat D vitamina kao prevenciju nedostatka istog.

IOM je nešto tolerantiji prema dozvoljenom unosu D vitamina: za dojenčad do 6 mjeseci starosti gornja je granica 1 000 IU dnevno, za dojenčad od 7 do 12 mjeseci 500 IU dnevno, za djecu od 1 do 3 godine starosti 2 500 IU dnevno, za djecu od 4 do 8 godina 3 000 IU dnevno, a za djecu stariju od te dobi i odrasle 4 000 IU dnevno (Braegger i sur. 2013). Granica od 4 000 IU vrijedi i za trudnice i dojilje.

Prema drugim izvorima, maksimalni dopušteni dnevni unos D vitamina za djecu je 1000 IU dnevno, a za odrasle 2 000 IU dnevno (Fuleihan i sur. 2015).

Navedene se granice odnose na zdravu populaciju. U stanjima bolesti su one puno više, primjerice za pacijente s malapsorpcijskim sindromom ta se granica dakako pomiče prema višim vrijednostima, koje moraju biti određene individualno, ovisno o apsorpcijskom kapacitetu probavnog sustava pojedinog pacijenta (Pazirandeh i Burns 2016).

Čini se da bi se vrlo visoke doze suplementa D vitamina trebale uzimati kroz duži vremenski period da bi došlo do intoksikacije. U literaturi se navodi prikaz dva pacijenta (štićenici doma za starije osobe) koji su slučajno jednokratno unijeli 2 000 000 IU D vitamina. Odmah po unosu, kroz iduća 3 mjeseca, mjerene su im koncentracije 25(OH)D₃ te kalcija i fosfata. Unatoč porastu koncentracije 25(OH)D₃ u krvi iznad 400 nmol/L, došlo je do neznatnog porasta koncentracije kalcija, dok se koncentracija fosfata nije promijenila. Klinički simptomi intoksikacije D vitaminom nisu uočeni (van den Ouweland i sur. 2014).

Valja naglasiti kako dugotrajno izlaganje sunčevim zrakama neće dovesti do intoksikacije D vitaminom zbog konverzije D previtamina i vitamina u inaktivne metabolite (Laktašić-Žerjavić i sur. 2011; Pazirandeh i Burns 2016). Naprotiv, pretjerano izlaganje sunčevim zrakama će, upravo tom konverzijom, dovesti do smanjenja koncentracije 25(OH)D₃ (Rosen i sur. 2012).

8. Zaključci

U ovom su radu na temelju pregleda literature o zdravstvenim učincima D vitamina objedinjene suvremene spoznaje koje se mogu sažeti kako slijedi:

1. D vitamin je spoj topljiv u mastima koji ne zadovoljava u potpunosti definiciju vitamina jer ga čovjek sam sintetizira pod utjecajem sunčevog svjetla u koži i jer pokazuje svojstva hormona.
2. Aktivni oblici D vitamina su $25(\text{OH})\text{D}_3$ (25-hidroksikolekalciferol) i $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1,25-dihidroksikolekalciferol) koji ima deset puta jače djelovanje.
3. Osim klasično poznatog puta stvaranja aktivnog oblika D vitamina pod utjecajem PTH (paratiroidnog hormona) pretvorbom u jetri i bubregu, postoji autokrini i parakrini sinteza aktivnog oblika u nizu tkiva koja posjeduju enzim 1α -hidroksilazu. Ovo je osnova za tumačenje niza potencijalnih "neklasičnih" zdravstvenih učinaka D vitamina.
4. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ostvaruje učinke nakon vezanja za receptor (VDR, od engl. vitamin D receptor) koji se nalazi u mnogim tkivima, na staničnoj membrani ili u jezgri.
5. Putem membranskog receptora ostvaruju se negenomski učinci, a putem receptora u jezgri D vitamin kontrolira preko 3% ljudskog genoma.
6. Postoje dokazi o povezanosti ili važnosti i ulozi D vitamina u slijedećim bolestima: rahitisu, osteomalaciji, osteoporozi, multiploj sklerozi, atopijskim i alergijskim bolestima, autoimunskim bolestima štitnjače, upalnim bolestima crijeva, reumatoidnom artritisu, dijabetesu tipa I, psorijazi, nekim vrstama zloćudnih bolesti, kardiovaskularnim bolestima, infekcijama, autizmu, Alzheimerovoj bolesti, Parkinsonovoj bolesti, shizofreniji, preeklampsiji, niskoj porođajnoj težini djeteta, preuranjenom porodu i sindromu policističnih jajnika.
7. Status D vitamina u organizmu procjenjuje se prema koncentraciji $25(\text{OH})\text{D}_3$ u krvi. Preporuke o optimalnoj koncentraciji, preniskoj koncentraciji i prekomjernoj (toksičnoj) koncentraciji nisu jednoznačne na razini meritornih institucija Europe i Amerike. Većina autora navodi koncentraciju od 50 ili 75 nmol/L kao minimalnu poželjnu koncentraciju. Smatra se da je koncentracija

25(OH)D₃ u krvi od 375 nmol/L koncentracija pri kojoj se javljaju znakovi toksičnosti.

8. Manjak D vitamina raširen je diljem svijeta, što opravdava sve izraženije trendove suplementacije rizičnih skupina stanovništva ili svih članova društva ovim vitaminom.
9. Preporuke o optimalnoj dozi suplementacije se razlikuju od autora do autora. Univerzalno se preporuča nadomjestak D vitamina kod zdrave dojenčadi za prevenciju rahitisa i naglašava se važnost postizanja optimalnog statusa D vitamina od najranije dobi, iako se preporučene doze ponešto razlikuju i variraju od 400 IU do 1200 IU dnevno. Uz to, većina stručnjaka preporuča nadomjestak D vitamina svim osobama starijim od 65 godina, kako bi se smanjio rizik od padova i fraktura.
10. Temeljem rezultata mnogih istraživanja pretpostavlja se korist od redovnog dodatka D vitamina i u prevenciji ili kao dodatak liječenju brojnih izvankošanih stanja, no nema jasno definiranih doza.
11. Usuglašen je stav da bi u rizičnim situacijama najbolje bilo odrediti početne vrijednosti D vitamina te ih po potrebi korigirati, uzimajući u obzir početnu razinu D vitamina i tjelesnu težinu osobe i postojanje pridružene bolesti.
12. Uzevši u obzir visoku prevalenciju deficita D vitamina diljem svijeta, te malu opasnost od trovanja njime, čini se da je danas puno realnija šteta od manjka nego od viška D vitamina.
13. Naophodna su dodatna prospektivna i dobro osmišljena istraživanja koja bi po principu medicine temeljene na dokazima bila osnova za izradu preporuka o optimalnom pristupu osobama s dokazanim ili pretpostavljenim manjkom D vitamina.

9. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Duški Tješić-Drinković na ukazanom povjerenju, strpljenju i korisnim savjetima.

Veliko hvala mom suprugu Franji Josipu na beskrajnom razumijevanju, pomoći i podršci tijekom svih šest godina studija, a posebice zadnje godine.

Hvala sinu Gabrijelu što je mirno spavao kada je trebalo dovršiti rad.

Također, zahvaljujem se svojim roditeljima na podršci i ljubavi, te sestrama na razumijevanju i potpori. Posebno hvala sestri Karli na čuvanju Gabrijela kada je bilo najpotrebnije!

Zahvaljujem se cijeloj svojoj obitelji koja je na bilo koji način doprinijela mom akademskom uspjehu i prijateljima koji su mi olakšali završetak školovanja. Posebno hvala Antoniji, Luciji, Ani, Lei, Tinamarel, Andreji i Anji!

Hvala svim profesorima na prenesenom znanju tijekom šest godina studija.

10. Literatura

Alharbi FM (2015) Update in vitamin D and multiple sclerosis. *Neurosciences (Riyadh)*;20(4):329-35. doi: 10.17712/nsj.2015.4.20150357.

Balvers MGJ, Brouwer-Brolsma EM, Endenburg S, de Groot LCPGM, Kok FJ, Klein Gunnewiek J (2015) Recommended intakes of vitamin D to optimise health, associated circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations, and dosing regimens to treat deficiency: workshop report and overview of current literature. *J Nutr Sci*;4:e23:1-8. doi:10.1017/jns.2015.10

Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Krstic G, Wetterslev J, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (Internet). 2014 (pristupljeno 20.4.2016). Dostupno na: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24953955. doi: 10.1002/14651858.CD007469.pub2.

Blagojevic Z, Nikolic V, Kusic-Tepavcevic D, Terzic Supic Z, Kovacevic R, Zivkovic Z, Stevanovic D (2016) Musculoskeletal pain and vitamin D deficiency in children: a pilot follow-up study of vitamin D therapy in musculoskeletal/orthopedic conditions. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*;83(1):21-6.

Bouillon R. Vitamin D and extraskkeletal health. ur. Rosen CJ, Mulder JE. *UpToDate* (Internet); 2016 (pristupljeno 16.5.2016). Dostupno na: www.uptodate.com

Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M i sur. (2013) Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 56:692-701.

Brzozowska M, Karowicz-Bilińska A (2013) The role of vitamin D deficiency in the etiology of polycystic ovary syndrome disorders. *Ginekol Pol*;84(6):456-60.

Carvalho LS i Sposito AC (2015) Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: are we ready for that? *Atherosclerosis*;241(2):729-40. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.034.

Dahlquist DT, Dieter BP, Koehle MS (2015) Plausible ergogenic effects of vitamin D on athletic performance and recovery. J Int Soc Sports Nutr;12:33. doi: 10.1186/s12970-015-0093-8.

Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. ur. Drezner MK, Rosen CJ, Mulder JE. UpToDate (Internet); 2016 (pristupljeno 23.5.2016). Dostupno na: www.uptodate.com

Dębińska A, Sikorska-Szaflik H, Urbanik M, Boznański A (2015) The role of vitamin D in atopic dermatitis. Dermatitis;26(4):155-61. doi: 10.1097/DER.0000000000000128.

De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 (pristupljeno 24.05.2016). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26765344>. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub3.

Douros K, Loukou I, Boutopoulou B, Fouzas S (2015) Does vitamin D deficiency epidemic parallel with allergy and asthma epidemic? Mini Rev Med Chem;15(12):967-73.

Feldman SR. Treatment of psoriasis. ur. Dellavalle RP, Callis Duffin K, Ofori AO. UpToDate (Internet). 2016 (pristupljeno 28.5.2016). Dostupno na: www.uptodate.com

Fuleihan Gel-H, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, Singh RJ (2015) Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. J Bone Miner Res;30(7):1119-33. doi: 10.1002/jbmr.2536.

Guyton AC, Hall JE. ur.Kukolja Taradi S, Andreis I. Medicinska fiziologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. Str.875

He C, Lin Z, Robb SW, Ezeamama AE (2015) Serum vitamin D levels and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Nutrients;7(6):4555-77. doi: 10.3390/nu7064555.

Hlavaty T, Krajcovicova A, Payer J (2015) Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much? *J Crohns Colitis*;9(2):198-209.

Jia F, Wang B, Shan L, Xu Z, Staal WG, Du L (2015) Core symptoms of autism improved after vitamin D supplementation. *Pediatrics*;135(1):e196-8. doi: 10.1542/peds.2014-2121.

Kmieć P, Sworczak K (2015) Vitamin D in thyroid disorders. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*;123(7):386-93. doi: 10.1055/s-0035-1554714.

Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S (2009) Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med*;22(6):698-706. doi: 10.3122/jabfm.2009.06.090037.

Laktašić-Žerjavić N, Koršić M, Crnčević-Orlić, Anić B (2011) Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti. *Liječ Vjesn*;133:194-204.

Longmore M, Wilkinson IB, Davidson EH, Foulkes A, Mafi AR. Oxford handbook of clinical medicine. 8. izd. New York: Oxford University Press; 2010. Str.281.

Lv Z, Qi H, Wang L, Fan X, Han F, Wang H, Bi S (2014) Vitamin D status and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2014 Nov;35(11):1723-30. doi: 10.1007/s10072-014-1821-6.

Mellanby E. Experimental rickets. L0000954 (slika s interneta). 1921 (pristupljeno 16.6.2016). Dostupno na: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:E._Mellanby,_Experimental_rickets._Wellcome_L0000954.jpg

Mirzakhani H, Al-Garawi A, Weiss ST, Litonjua AA (2015) Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *Clin Exp Allergy*;45(1):114-25. doi: 10.1111/cea.12430.

Misra M. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. *ur. Motil KJ, Drezner MK, Hoppin AG. UpToDate (Internet); 2016 (pristupljeno 22.5.2016). Dostupno na: www.uptodate.com*

Nardin M, Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Marino P, De Luca G; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS) (2016) Vitamin D status, diabetes mellitus and

coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Atherosclerosis*;250:114-21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.019.

Niino M, Miyazaki Y (2015) a) Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain Nerve*;67(11):1429-33. doi: 10.11477/mf.1416200316.

b) Genetic polymorphisms related to vitamin D and the therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis. *Can J Physiol Pharmacol*;93(5):319-25. doi: 10.1139/cjpp-2014-0374.

Nyagolova PV, Mitkov MD, Orbetsova MM (2015) Role of vitamin D and adipose tissue hormones in women with reproductive disorders. *Folia Medica (Plovdiv)*;57(1):5-10. doi: 10.1515/folmed-2015-0013.

O'Sullivan M (2015) Vitamin D as a novel therapy in inflammatory bowel disease: new hope or false dawn? *Proc Nutr Soc*;74(1):5-12. doi: 10.1017/S0029665114001621.

Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. ur. Motil KJ, Drezner MK, Mulder JE. UpToDate (Internet); 2016 (pristupljeno 22.5.2016). Dostupno na: www.uptodate.com

Romero DC, Manson J (2015) Cardiology patient page: vitamin D and your heart. *Circulation*; 132(25):e391-2. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019080.

Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE i sur. (2012) The nonskeletal effects of vitamin D: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*;33(3):456-92. doi: 10.1210/er.2012-1000.

Song GG, Bae SC, Lee YH (2012) Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*;31(12):1733-9. doi: 10.1007/s10067-012-2080-7.

Sperl A, Klimek L (2015) Role of vitamin D in allergic diseases: current research status. *HNO*;63(5):352-6. doi: 10.1007/s00106-015-0001-1.

Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, Qi D, Patel AV, Helzlsouer KJ i sur. (2010) Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol*;172(1):81-93. doi: 10.1093/aje/kwq120.

Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (Internet). 2015 (pristupljeno 13.5.2016). Dostupno na: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25946084. doi: 10.1002/14651858.CD007771.pub3.

Tagliabue E, Raimondi S, Gandini S (2015) Vitamin D, cancer risk, and mortality. *Adv Food Nutr Res*;75:1-52. doi: 10.1016/bs.afnr.2015.06.003.

Tješić-Drinković D. Preporuke za primjenu D vitamina. Neobjavljeno pozvano predavanje na: Stručni sastanak "Okrugli stol s primarnom zaštitom: D vitamin – nedovršena priča", Klinika za pedijatriju KBC Zagreb, 11-12 studeni 2015; Zagreb.

Turnbull ER, Drobniowski F (2015) Vitamin D supplementation: a comprehensive review on supplementation for tuberculosis prophylaxis. *Expert Rev Respir Med*;9(3):269-75. doi: 10.1586/17476348.2015.1042458.

Upala S, Sanguankee A, Permpalung N (2015) Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*;15:84. doi: 10.1186/s12871-015-0063-3.

Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A (2014) Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*;99(10):3863-72. doi: 10.1210/jc.2014-1887.

van den Ouweland J, Fleuren H, Drabbe M, Vollaard H (2014) Pharmacokinetics and safety issues of an accidental overdose of 2,000,000 IU of vitamin D3 in two nursing home patients: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol*;15:57. doi: 10.1186/2050-6511-15-57.

Vestita M, Filoni A, Congedo M, Foti C, Bonamonte D (2015) Vitamin D and atopic dermatitis in childhood. *J Immunol Res*;2015:257879. doi: 10.1155/2015/257879.

Wang T, Shan L, Du L, Feng J, Xu Z, Staal WG, Jia F (2015) Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*;25(4):341-50. doi: 10.1007/s00787-015-0786-1.

White C (2013) Update on vitamin D: more than just a nutrient. *Obstet Med*;7(1):4-7. doi:10.1177/1753495X13502785

Wood JM, Gupta S (2015) Vitamin D and neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease: a review of the literature. *Ann Clin Psychiatry*;27(3):206-12.

Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H i sur. (2015) Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*;114(7):1026-34. doi: 10.1017/S000711451500207X.

Zhang L, Wang S, Che X, Li X (2015) Vitamin D and lung cancer risk: a comprehensive review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem*;36(1):299-305. doi: 10.1159/000374072.

Zittermann A (2014) Vitamin D and cardiovascular disease. *Anticancer Res*;34(9):4641-8.

11. Životopis

Rođena sam 13. siječnja 1992. godine u Splitu.

1995. godine doselila sam u Pazin gdje sam završila Osnovnu školu Vladimira Nazora, s odličnim uspjehom, i Osnovnu glazbenu školu Pazin (smjerovi gitara i klavir), također s odličnim uspjehom.

Tijekom školovanja sudjelovala sam na brojnim natjecanjima iz gitare i osvojila mnoge nagrade.

2006. godine sam upisala Pazinski kolegij – Klasičnu gimnaziju s pravom javnosti u Pazinu, koju sam s odličnim uspjehom završila 2010. godine.

U to vrijeme aktivno sam se bavila suvremenim plesom.

2010. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Do sada sam sve ispite dala u redovnom roku.

Na petoj godini studija bila sam članica Studentske pedijatrijske sekcije.

Trenutno živim u Zagrebu. Supruga sam i majka devetomjesečnog djeteta.